



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 199 41 871 A 1**

51 Int. Cl. 7:  
**B 05 B 9/03**  
B 05 B 1/14  
B 05 B 9/047  
B 05 B 17/04

21 Aktenzeichen: 199 41 871.3  
22 Anmeldetag: 2. 9. 1999  
43 Offenlegungstag: 19. 4. 2001

DE 199 41 871 A 1

71 Anmelder:  
Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte  
Forschung e.V., 78052 Villingen-Schwenningen, DE  
74 Vertreter:  
Schoppe, Zimmermann, Stöckeler & Zinkler, 81479  
München

72 Erfinder:  
Gruhler, Holger, Dipl.-Ing. (FH), 78609 Tuningen, DE;  
Hey, Nicolaus, Dipl.-Phys., 78664 Eschbronn, DE;  
Sandmaier, Hermann, Prof. Dr., 78052  
Villingen-Schwenningen, DE; Zengerle, Roland,  
Prof. Dr., 78050 Villingen-Schwenningen, DE

56 Entgegenhaltungen:  
DE 198 02 368 C1  
DE 31 23 796 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Vorrichtung und Verfahren zum Aufbringen einer Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat

57 Eine Vorrichtung zum Aufbringen einer Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat umfaßt eine Mehrzahl von Düsenöffnungen in einem Dosierkopf. Neben einer Einrichtung zum Festlegen einer Flüssigkeitssäule eines zu dosierenden Mediums an jeder Düsenöffnung ist eine mit einem Puffermedium befüllbare Druckkammer vorgesehen, die derart in dem Dosierkopf angeordnet ist, daß durch das Puffermedium gleichzeitig ein Druck auf die von den Düsenöffnungen beabstandeten Enden der Flüssigkeitssäulen ausübbar ist. Schließlich ist eine Druckerzeugungseinrichtung vorgesehen, um das Puffermedium mit einem Druck zu beaufschlagen, derart, daß durch die Mehrzahl von Düsenöffnungen gleichzeitig eine Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf das Substrat aufgebracht wird.

DE 199 41 871 A 1

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Aufbringen einer Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat, und insbesondere auf eine solche Vorrichtung und ein solches Verfahren, die das gleichzeitige Aufbringen der Mehrzahl von Mikrotröpfchen ermöglichen. Speziell bezieht sich die vorliegende Erfindung auf solche Vorrichtungen und Verfahren, die geeignet sind, sogenannte Biochips, bei denen eine Mehrzahl unterschiedlicher Analyte auf ein Substrat aufgebracht ist, um unterschiedliche Stoffe in einer unbekannten Probe nachzuweisen, zu erzeugen.

Die zunehmende Entschlüsselung der Genome von Menschen, Tieren und Pflanzen schafft eine Vielzahl neuer Möglichkeiten, von der Diagnose von genetisch bedingten Krankheiten bis hin zur wesentlich beschleunigten Suche nach pharmazeutisch interessanten Wirkstoffen. So werden beispielsweise die oben genannten Biochips künftig eingesetzt werden, um Lebensmittel hinsichtlich einer Vielzahl möglicher, gentechnisch veränderter Bestandteile zu untersuchen. In einem weiteren Anwendungsgebiet können derartige Biochips verwendet werden, um bei genetisch bedingten Krankheiten den genauen Gendefekt festzustellen, um daraus die ideale Strategie zur Behandlung der Krankheit abzuleiten.

Die Biochips, die für derartige Anwendungen verwendbar sind, bestehen in der Regel aus einem Trägermaterial, d. h. einem Substrat, auf welches eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen in Form eines Rasters, aufgebracht wird. Typische Rasterabstände in dem Array liegen zwischen 100 µm und 1.000 µm. Die Vielfalt der unterschiedlichen Substanzen, die als sogenannte Analyte bezeichnet werden, auf einem Biochip reicht je nach Anwendung von einigen wenigen unterschiedlichen Stoffen bis hin zu einigen 100.000 verschiedenen Stoffen pro Substrat. Mit jedem dieser unterschiedlichen Analyte kann ein ganz bestimmter Stoff in einer unbekannten Probe nachgewiesen werden.

Bringt man eine unbekannte Probenflüssigkeit auf einen Biochip auf, so treten bei bestimmten Analyten Reaktionen auf, die über geeignete Verfahren, beispielsweise eine Fluoreszenzerfassung detektiert werden können. Die Anzahl der unterschiedlichen Analyte auf dem Biochip entspricht dabei der Anzahl der unterschiedlichen Bestandteile in der unbekannten Probenflüssigkeit, die mit dem jeweiligen Biochip gleichzeitig analysiert werden können. Bei einem solchen Biochip handelt es sich somit um ein Diagnosewerkzeug, mit welchem eine unbekannte Probe gleichzeitig und gezielt hinsichtlich einer Vielzahl von Inhaltsstoffen untersucht werden kann.

Zum Aufbringen der Analyte auf ein Substrat, um einen solchen Biochip zu erzeugen, sind derzeit drei grundsätzlich verschiedene Verfahren bekannt. Diese Verfahren werden alternativ je nach benötigter Stückzahl der Biochips bzw. nach notwendiger Analytenzahl pro Chip eingesetzt.

Das erste Verfahren wird als "Contactprinting" bezeichnet, wobei bei diesem Verfahren ein Bündel aus Stahlkapillaren verwendet wird, die im Inneren mit verschiedenen Analyten gefüllt sind. Dieses Bündel aus Stahlkapillaren wird auf das Substrat gestempelt. Beim Abheben des Bündels bleiben die Analyte in Form von Mikrotröpfchen an dem Substrat haften. Bei diesem Verfahren wird die Qualität des Druckmusters allerdings sehr stark durch die Wirkung von Kapillarkräften bestimmt und hängt dadurch von einer Vielzahl von kritischen Parametern ab, beispielsweise der Qualität und der Beschichtung der Oberfläche des Substrats, der genauen Geometrie der Düse und vor allem von den verwendeten Medien. Daneben ist das Verfahren sehr anfällig

gegenüber Verunreinigungen des Substrats sowie der Düsen. Dieses eben beschriebene Verfahren eignet sich bis zu einer Analytenvielfalt von einigen 100 pro Substrat.

Bei einem zweiten Verfahren zum Erzeugen von Biochips, dem sogenannten "Spotting" werden meist sogenannte Mikrodispenser eingesetzt, die ähnlich wie Tinten-drucker in der Lage sind, einzelne Mikrotröpfchen einer Flüssigkeit auf einen entsprechenden Steuerbefehl hin auf ein Substrat zu schießen. Ein solches Verfahren wird als "drop-on-demand" bezeichnet. Solche Mikrodispenser sind von einigen Firmen kommerziell erhältlich. Der Vorteil bei diesem Verfahren liegt darin, daß die Analyte berührungslos auf ein Substrat aufgebracht werden können, wobei der Einfluß von Kapillarkräften bedeutungslos ist. Ein wesentliches Problem besteht jedoch darin, daß es sehr teuer und überaus schwierig ist, eine Vielzahl von Düsen, die alle mit unterschiedlichen Medien versorgt werden, parallel, bzw. in einem Array, anzuordnen. Das limitierende Element ist hierbei die Aktorik sowie die Medienlogistik, die nicht in dem gewünschten Maße miniaturisierbar sind.

Als ein drittes Verfahren zur Herstellung von Biochips wird derzeit das sogenannte "Syntheseverfahren" verwendet, bei dem die Analyte, die in der Regel aus einer Kette aneinanderhängender Nukleinsäuren bestehen, chemisch auf dem Substrat hergestellt, also synthetisiert werden. Zur Abgrenzung der räumlichen Position der unterschiedlichen Analyte werden Verfahren verwendet, wie sie aus der Mikroelektronik bekannt sind, beispielsweise Lithographieverfahren mit Maskentechnik. Dieses Syntheseverfahren ist unter den genannten Verfahren mit Abstand das teuerste, wobei jedoch die größte Analytenvielfalt auf einem Chip herstellbar ist, in der Größenordnung von 100.000 verschiedenen Analyten pro Substrat.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Aufbringen einer Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat zu schaffen, die es ermöglichen, Mikrotröpfchen gleichzeitig in einem regelmäßigen Muster kostengünstig und exakt auf ein Substrat aufzubringen.

Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung nach Anspruch 1 und ein Verfahren nach Anspruch 11 gelöst.

Die vorliegende Erfindung schafft eine Vorrichtung zum Aufbringen einer Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat, die eine Mehrzahl von Düsenöffnungen in einem Dosierkopf aufweist. Ferner ist eine Einrichtung zum Festlegen einer Flüssigkeitssäule eines zu dosierenden Mediums an jeder Düsenöffnung vorgesehen. Eine mit einem Puffermedium füllbare Druckkammer ist derart in dem Dosierkopf angeordnet, daß durch das Puffermedium gleichzeitig ein Druck auf die von den Düsenöffnungen beabstandeten Enden der Flüssigkeitssäulen ausübbar ist. Schließlich ist eine Druckerzeugungseinrichtung vorgesehen, um das Puffermedium derart mit einem Druck zu beaufschlagen, daß durch die Mehrzahl von Düsenöffnungen gleichzeitig eine Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf das Substrat aufgebracht wird.

Die vorliegende Erfindung schafft ferner ein Verfahren zum Aufbringen einer Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat, bei dem zunächst jeweils eine Flüssigkeitssäule eines zu dosierenden Mediums an jeder einer Mehrzahl von Düsenöffnungen erzeugt wird. Im Anschluß wird gleichzeitig ein Druck auf die von den Düsenöffnungen beabstandeten Enden der Flüssigkeitssäulen über ein Puffermedium ausgeübt, so daß gleichzeitig Mikrotröpfchen der zu dosierenden Medien aus den Düsenöffnungen ausgestoßen werden können.

Die vorliegende Erfindung basiert auf der Erkenntnis, daß es möglich ist, gleichzeitig eine Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat aufzubringen, indem durch ein ge-

meinsames Puffermedium gleichzeitig ein Druck auf an Düsenöffnungen angeordneten Flüssigkeitssäulen ausgeübt wird. Das Puffermedium ist vorzugsweise inert dahingehend, daß ein über dasselbe aufgeprägter kurzer Druckpuls homogen an die Flüssigkeitssäulen sämtlicher Düsen weitergegeben wird, und daß ferner eine Vermischung unterschiedlicher an die Düsenöffnungen anliegender Medien verhindert ist, d. h. daß das Puffermedium Dosierungsmedien-trennende Eigenschaften aufweist.

Erfindungsgemäß können die Düsenöffnungen bzw. die Düsen in dem gleichen gegenseitigen Abstand zueinander angeordnet sein, in dem auch die Fluidtropfen auf das Substrat aufgebracht werden sollen. Wenn die Düsen sehr nahe zueinander angeordnet sein sollen, ist vorzugsweise jede Düse durch eine eigene Medienleitung mit einem größeren, außenliegenden Reservoir verbunden, über welches jede Düse bzw. jede Düsenöffnung mit einer bestimmten Flüssigkeit versorgt werden kann. Liegen die Düsen jedoch weit genug auseinander, daß sie mit konventionellen Verfahren, beispielsweise mittels Standard-Pipettierautomaten, mit Flüssigkeit versorgt werden können, kann auf die Medienleitungen sowie die Flüssigkeitsreservoir verzichtet werden, wobei dann das Flüssigkeitsreservoir direkt über der Düse angeordnet sein kann.

Um das erfindungsgemäße Puffermedium mit einem Druckpuls zu beaufschlagen, wird bei bevorzugten Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung eine Membran mit zugeordnetem Aktor verwendet. Jedoch kann der Druckpuls auch auf jegliche denkbare andere Art erzeugt werden, beispielsweise indem durch ein chemisches oder thermisches Ereignis ein Überdruck in der Druckkammer, in der sich das Puffermedium befindet, erzeugt wird.

Erfindungsgemäß wirkt der erzeugte schnelle Druckpuls homogen auf alle Düsen und beschleunigt die in den Düsen enthaltene Flüssigkeit. Somit können gleichzeitig Mikrotröpfchen aus einer Mehrzahl von Düsenöffnungen ausgestoßen werden. Daneben verhindert das erfindungsgemäße Puffermedium, daß beim Aufbringen unterschiedlicher zu dosierender Medien auf ein Substrat eine Vermischung dieser Medien stattfindet.

Erfindungsgemäß wird die Flüssigkeitssäule an den Düsenöffnungen vorzugsweise dadurch erzeugt, daß die Düsenöffnung das äußere Ende eines durch eine Kapillarwirkung befüllbaren Kanals ist, wobei in dem Kanal die Flüssigkeitssäule gebildet wird. Dieser Kanal ist dann vorzugsweise mit der Fluidverbindungsleitung zu einem Flüssigkeitsreservoir verbunden, derart, daß stets eine kapillare Befüllung des Kanals realisiert werden kann.

Die vorliegende Erfindung schafft somit Vorrichtungen und Verfahren, durch die Mikrotröpfchen, insbesondere von biologisch relevanten Stoffen, erzeugt und in einem regelmäßigen Muster auf ein Substrat aufgebracht werden können.

Weiterbildungen der vorliegenden Erfindung sind in den abhängigen Ansprüchen dargelegt.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend bezugnehmend auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 schematisch eine Querschnittansicht eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Vorrichtung;

Fig. 2 schematisch eine Querschnittansicht eines bei der Vorrichtung von Fig. 1 verwendeten Siliziumsubstrats;

Fig. 3 schematisch eine Unteransicht des in Fig. 2 gezeigten Substrats;

Fig. 4 schematisch eine Draufsicht des in Fig. 2 gezeigten Substrats; und

Fig. 5 eine schematische Querschnittansicht zur Erläuterung eines alternativen Ausführungsbeispiels einer erfin-

dungsgemäßen Vorrichtung.

Wie in Fig. 1 zu erkennen ist, besteht das dargestellte Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Aufbringen einer Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat aus einem strukturierten Siliziumsubstrat 2, einer auf das Siliziumsubstrat 2 aufgebrachten Deckplatte 4, sowie einer auf die Deckplatte 4 aufgebrachten Schicht 6, in der eine Druckerzeugungsvorrichtung in der Form einer Verdrängermembran 8 gebildet ist.

Zunächst wird der Aufbau des Siliziumsubstrats 2 insbesondere bezugnehmend auf die Fig. 2-4, die jeweils vergrößerte Ansichten dieses Siliziumsubstrats 2 darstellen, näher erläutert. Wie zu erkennen ist, sind in einer Unterseite des Siliziumsubstrats 2 eine Mehrzahl von Düsen gebildet, die untere Düsenöffnungen 14 aufweisen. Die Düsen besitzen vorzugsweise eine solche Größe, daß eine kapillare Befüllung derselben möglich ist, wobei dieselben ferner derart in der Unterseite des Chips 2 mikrostrukturiert sind, daß sie gegenüber der umgebenden Siliziumoberfläche exponiert sind. In den Figuren sind sechs nebeneinander angeordnete Düsen dargestellt, wobei eine Unteransicht des Siliziumchips 2 mit den in der Unterseite desselben strukturierten Düsenöffnungen 14 in Fig. 3 gezeigt ist, wobei zu sehen ist, daß das dargestellte Ausführungsbeispiel vierundzwanzig Düsen enthält. Wie ebenfalls zu erkennen ist, sind die Düsen gegenüber der umgebenden Siliziumoberfläche exponiert, wobei die Umrandung 24 den äußeren Rand des Siliziumchips 2 darstellt. Hierbei sei angemerkt, daß die Umrandung bei der Darstellung von Fig. 3 gegenüber der Darstellung von Fig. 1 eine verringerte Breite aufweist.

Über den Düsenöffnungen 14 der Düsen sind jeweils Kanäle 15 angeordnet, über die eine Flüssigkeitssäule über der jeweiligen Düsenöffnung 14 festlegbar ist. Die jeweiligen Düsen sind über Medienleitungen 26, die insbesondere in Fig. 4 sowie dem vergrößerten Abschnitt 22 in Fig. 2 zu erkennen sind, mit Medienreservoir 28, die in der Oberfläche des Siliziumchips 2 gebildet sind, verbunden. Hierbei sei angemerkt, daß in den Querschnittansichten der Fig. 1 und 2 jeweils nur zwei Medienleitungen 26 zu erkennen sind. Wie in Fig. 4 zu erkennen ist, sind vierundzwanzig Medienreservoir 28 über Medienleitungen 26 mit den jeweiligen Düsen des Siliziumchips 2 verbunden.

Die Medienreservoir 28 sind bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel in der den Düsenöffnungen 14 gegenüberliegenden Oberflächen des Siliziumchips 2 strukturiert. Die Medienreservoir 28 sind vorzugsweise so ausgelegt, daß sie mit Standard-Pipettierautomaten automatisiert mit Flüssigkeiten befüllt werden können. Dazu können dieselben beispielsweise identische Durchmesser und Abstände besitzen wie die Kammern einer bekannten 348-Well-Mikrotiterplatte. Die Medienleitungen 26 sind vorzugsweise derart ausgestaltet, daß Flüssigkeit aus den Medienreservoir 28 durch Kapillarkräfte über die Medienleitungen zu den Düsenöffnungen 14 gezogen werden. Somit können über die Medienleitungen 26 die Kanäle 15 der eng beieinanderliegenden Düsenöffnungen 14 mit Flüssigkeit aus größeren Reservoir 28 versorgt werden.

Die dargestellten Düsenöffnungen 14 können beispielsweise einen Durchmesser von 200 µm aufweisen, wobei die Medienleitungen ebenfalls eine Breite von 200 µm besitzen können. Somit läßt sich das dargestellte Array von vierundzwanzig Düsen bequem mit einem gegenseitigen Abstand von 1 mm anordnen. Der limitierende Faktor für die Anzahl der Düsen, die sich in einem Array anordnen lassen, ist dabei die Breite der Verbindungskanäle, die die Düsen mit den Medienreservoir verbinden. Diese Verbindungskanäle müssen zwischen den Düsen nach außen geführt werden. Reduziert man die Breite dieser Kanäle weiter, so können

auch 48, 96 oder eine noch größere Anzahl von Düsen auf einem Dosierkopf untergebracht werden.

Auf dem Siliziumchip 2 ist bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung nun eine Deckelplatte 4 angeordnet, die eine Ausnehmung 30 aufweist, die über den Düsen angeordnet ist, so daß diese Ausnehmung 30 eine Druckkammer zur Aufnahme eines Puffermediums dienen kann. Das Puffermedium, das in der Druckkammer 30 angeordnet ist, ist vorzugsweise ein Gas- oder Luft-Gemisch.

Die Deckelplatte 4 weist bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel ferner Ausnehmungen 32 auf, die eine Erhöhung der Kapazität der in dem Siliziumchip 2 gebildeten Medienreservoir 28, um eine größere Menge an Flüssigkeit 34 aufnehmen zu können, bewirken. Als Druckerzeugungs-  
5  
vorrichtung ist bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel die Membran 8 über der Druckkammer 30 vorgesehen, wobei über diese Membran 8 ein Überdruck in der Druckkammer 30 erzeugt werden kann. Die Membran 8 kann beispielsweise aus einer elastischen Folie oder aus Silizium bestehen. Zur Vereinfachung der Herstellung kann diese Membran Teil einer Schicht 6 sein, die auf die Oberseite der Deckelplatte 4 aufgebracht ist, wobei die Schicht 6 im Bereich der Medienreservoir 28, 32 dann Öffnungen zum Nachfüllen derselben aufweist.

Um eine schlagartige Auslenkung der Verdrängermembran 8 zu erzeugen, kann vorzugsweise eine mechanische Vorrichtung (in Fig. 1 nicht dargestellt) vorgesehen sein, die beispielsweise durch einen Pneumatik-Kolben gebildet sein kann, der modular, ohne feste Verbindung zu dem in Fig. 1  
10  
dargestellten Abschnitt der erfindungsgemäßen Vorrichtung über der Verdrängermembran 8 angebracht wird. Der Aktor kann alternativ auch aus einem Piezoaktor oder einem rein mechanischen Aufbau, beispielsweise einer Feder, bestehen.

Ein solches Aktorbauglied ist schematisch in Fig. 5 gezeigt und mit dem Bezugszeichen 40 versehen, wobei das Aktorbauglied 40 eine Bewegung entlang des Pfeils 42 bewirken kann, um somit einen Druck in der Druckkammer 30 zu erzeugen. Wie ferner in Fig. 5 gezeigt ist, ist bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel ein Entlüftungsventil 44 in der Verdrängermembran 8 angeordnet, um bei der Relaxation der Verdrängermembran 8 eine Beschleunigung der in den Düsen angeordneten Flüssigkeitsvolumina in Richtung zu der Verdrängermembran 8 hin zu verhindern. Bei dem in Fig. 5 dargestellten Ausführungsbeispiel ist das Entlüftungsventil 44 als aktives Ventil dargestellt, das beim Auslenken der Verdrängermembran 8, um einen Überdruck in der Druckkammer 30 zu erzeugen, durch den Aktor 40 selbst verschlossen wird, während es beim Rückweg des Aktorbauglieds 40 zur Entlüftung freigegeben wird. Hierbei ist die Aktorgeschwindigkeit größer als die durch die Membranrelaxation erzeugte Geschwindigkeit der Verdrängermembran 8.

Im folgenden wird nun die Funktionsweise der beschriebenen erfindungsgemäßen Vorrichtung beschrieben. Zu Beginn werden die Medienreservoir 28, 32 vorzugsweise mit unterschiedlichen auf ein Substrat aufzubringenden Medien gefüllt, wobei dies, wie oben erläutert wurde, beispielsweise mittels einer herkömmlichen Mikrotiterplatte erfolgen kann. Durch die beim bevorzugten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung vorgesehenen Abmessungen der Medienleitungen 26 sowie der Düsen erfolgt nun eine automatische Befüllung der Düsen bis zu der unteren Düsenöffnung 14 derselben durch eine Kapillarwirkung. In der Druckkammer 30 ist dann das Puffermedium, beispielsweise ein Luft- oder Gas-Gemisch angeordnet, wobei dasselbe durch die Umgebungsluft oder ein speziell durch die Öffnung 42 ein-

gebrachtes Gemisch gebildet sein kann. In jedem Fall besitzt das Puffermedium bezüglich der zu dosierenden Flüssigkeiten Medien-trennende Eigenschaften, so daß ein Vermischen der zu dosierenden Medien in der Druckkammer 30  
5  
nicht stattfindet. Um diese Medientrennungseigenschaft zu unterstützen, kann die Oberseite des Chips mit einer hydrophoben Schicht bedeckt sein. Somit kann die Sicherheit, daß nicht Flüssigkeiten aus verschiedenen Medienleitungen im Bereich der Düsen untereinander vermischt werden, erhöht werden. Überdies kann auch die Unterseite des Chips, in der die Düsenöffnungen gebildet sind, mit einer hydrophoben Schicht bedeckt sein.

Wenn die Düsen nun vorzugsweise durch Kapillarwirkungen bis zu den Öffnungen derselben mit der zu dosierenden Flüssigkeit gefüllt sind, wird durch den Aktor 40 ein Druckpuls bewirkt, um in der Druckkammer 30 eine mechanische Verdrängung durch die Verdrängermembran 8 zu erzeugen. Dadurch wird durch das Puffermedium ein homogener Druckpuls in der Druckkammer 30 ausgebreitet, wie durch die Pfeile 46 in Fig. 1 gezeigt ist. Der erzeugte schnelle Druckpuls wirkt homogen auf alle Düsen und beschleunigt die an den Düsenöffnungen 14 anstehende Flüssigkeitssäule. Die in den Medienleitungen 26 anstehende Flüssigkeit, die zu den Kanälen 15, in denen die Flüssigkeitssäule angeordnet ist, eine fluidische Parallelschaltung darstellt, wird dabei aufgrund des größeren Strömungswiderstands deutlich schwächer beschleunigt als das Volumen der an den Düsenöffnungen anstehenden Flüssigkeitssäulen. Somit wird die Flüssigkeit zeitgleich durch alle Düsenöffnungen 14 ausgestoßen. Dieser Ausstoß wird dadurch bewirkt, daß das durch die Verdrängerbewegung komprimierte Puffermedium durch die Ausdehnungstendenz desselben einen Überdruck in der Druckkammer 30 erzeugt. Sind nun die Düsen leer, bzw. ist der Überdruck des Puffermediums so weit abgebaut, daß sich an den Düsen keine Flüssigkeit mehr ablöst, befüllen sich die Düsen aufgrund der wirkenden Kapillarkräfte in den Medienleitungen 26 wieder.

Im Anschluß wird die Verdrängermembran 8 in ihre Ursprungsstellung zurückbewegt, indem das Aktorbauglied 40 entsprechend betrieben wird. Um einen Unterdruck, der durch die Relaxation der Verdrängermembran erzeugt werden würde, in der Druckkammer 30 zu verhindern, ist das Entlüftungsventil 44 vorgesehen. Dieses Entlüftungsventil erlaubt zum Zeitpunkt der Membranrelaxation eine Entlüftung der Druckkammer, so daß keine Beschleunigung der in den Düsen angeordneten Flüssigkeit in einer Richtung zu der Verdrängermembran 8 hin bewirkt wird. Befindet sich nun die Verdrängermembran 8 wieder in ihrer Ausgangsstellung, kann der nächste Dosiervorgang durchgeführt werden.

Alternativ zu dem oben beschriebenen aktiven Entlüftungsventil 44 kann auch ein passives Ventil vorgesehen sein, bei dem es sich beispielsweise um ein sehr kleines Entlüftungsloch handeln kann, das sich an einer beliebigen Stelle der Druckkammer 30 befinden kann. Bevorzugt kann dieses sowohl in der Verdrängermembran als auch auf der Düsenseite in Silizium angeordnet sein. Bei schnellen Membranbewegungen, wie sie beispielsweise zum Ausstoßen der Mehrzahl von Mikrotröpfchen durchgeführt werden, erlaubt dieses Entlüftungsloch keinen Druckausgleich. Jedoch läßt dasselbe beim relativ langsamen Relaxieren der Membran einen Druckausgleich zu und verhindert somit einen Unterdruck in der Druckkammer, so daß eine nachteilige Druckdifferenz an den Düsen verhindert werden kann.

In der obigen Beschreibung wurde der Ausdruck Düse 14 jeweils verwendet, um eine nach außen gerichtete Düsenöffnung sowie eine über derselben angeordnete Einrichtung zum Festlegen einer Flüssigkeitssäule an der Düsenöffnung zu definieren. Zum Ausstoßen eines Mikrotröpfchens wird

dann durch das Puffermedium jeweils ein Druck auf das von der Düsenöffnung beabstandete Ende der Flüssigkeitssäule ausgeübt. Um das Flüssigkeitsvolumen in der Düse, d. h. das Flüssigkeitsvolumen der Flüssigkeitssäule, zu vergrößern, kann über der Düsenöffnung zusätzlich zu den vorgesehenen Kanälen in axialer Richtung eine offene Steigleitung angeordnet sein. Diese Steigleitungen können über eine T-förmige Verbindung nahe der Düse an die Medienleitungen angebunden sein, die unverändert die Düsen mit jeweiligen Medienreservoirien verbinden. Die Steigleitungen befüllen sich mit Flüssigkeit aus den Medienleitungen allein aufgrund von Kapillarkräften. In diesem Fall wird durch das Puffermedium ein Druck auf das von den Düsen beabstandete Ende der Steigleitung ausgeübt.

Falls die Steigleitungen oder auch der Düsenbereich direkt durch herkömmliche Verfahren, beispielsweise durch Pipettierautomaten oder durch Mikrodispenser und dergleichen, mit Flüssigkeit aufgefüllt werden können, kann auf die angeschlossenen Reservoirie sowie die Medienleitungen verzichtet werden. Andernfalls stellen die außenliegenden Reservoirie, wie sie in der Draufsicht von Fig. 4 zu erkennen sind, eine bevorzugte Ausgestaltung dar, da sie bequem mit Standard-Pipettierautomaten befüllt werden können und ferner durch dieselben bewirkt werden kann, daß sich eventuell vorgesehene Steigleitungen automatisch über Kapillarkräfte befüllen.

Vorzugsweise kann durch die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Aufbringen einer Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat durch jede Düse ein unterschiedliches Flüssigkeitsmedium auf das Substrat aufgebracht werden. Es ist jedoch auch denkbar, daß mehrere Düsen eine Düsengruppe bilden, die dann über eine gemeinsame Medienleitung mit derselben Flüssigkeit versorgt wird.

Die in Fig. 4 gezeigten Medienleitungen 26 sind nebeneinander in der Oberfläche des Siliziumchips 2 gebildet. Wie oben erwähnt wurde, begrenzt diese Anordnung der Medienleitungen die Packungsdichte der Düsen. Um die Packungsdichte der Düsen erhöhen zu können, ist es möglich, mehrere Abdeckplatten übereinander zu montieren und die Medienleitungen dann auf mehrere Ebenen zu verteilen. In einem solchen Fall ist es möglich, daß sich Medienleitungen auf verschiedenen Ebenen kreuzen. Hierbei ist anzumerken, daß im Bereich der Düsen die Medienleitungen sowohl offen geführt sein können als auch mit einer Abdeckung versehen sein können. Offene Medienleitungen haben den Vorteil, daß sie sich schneller befüllen und weniger Verschmutzungsanfällig sind. Abgedeckte Medienleitungen sind vorteilhaft dahingehend, daß eine Querkontamination zwischen verschiedenen Medienleitungen sicher ausgeschlossen werden kann.

Wie bereits oben erwähnt wurde, kann jegliche Druckerzeugungsvorrichtung verwendet werden, die in der Lage ist, das Puffermedium mit einem Druckpuls zu beaufschlagen. Vorzugsweise wird hierzu eine Verdrängermembran, die durch einen geeigneten Aktor, beispielsweise einen Pneumatik-Kolben, einen Piezoaktor oder eine Feder, getrieben wird, verwendet. Der erforderliche Verdrängungsweg ist dabei zum einen aufgrund der Kompressibilität des Gases von der Größe des Volumens, in dem das Puffermedium angeordnet ist, und zum anderen von der Größe der Düsen abhängig, und sollte über einen veränderbaren Stellweg des Aktors einstellbar sein. Führt man die Verdrängermembran leitfähig aus, so kann über die Detektion eines elektrischen Kontakts eine definierte Referenzposition des Aktors hinsichtlich der Membran angefahren werden.

Obwohl bei dem oben beschriebenen bevorzugten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung der Abschnitt des Dosierkopfs, in dem die Düsenöffnungen gebildet sind,

mikromechanisch in einem Siliziumsubstrat gebildet ist, ist es für Fachleute klar, daß der Dosierkopf alternativ unter Verwendung einer Spritzgußtechnik oder einer Prägetechnik aus einem anderen Material gebildet sein kann.

#### Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Aufbringen einer Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat, mit folgenden Merkmalen:  
einer Mehrzahl von Düsenöffnungen (14) in einem Dosierkopf (2, 4);  
einer Einrichtung zum Festlegen einer Flüssigkeitssäule eines zu dosierenden Mediums (34) an jeder Düsenöffnung (14);  
einer mit einem Puffermedium befüllbaren Druckkammer (30), die derart in dem Dosierkopf (2, 4) angeordnet ist, daß durch das Puffermedium gleichzeitig ein Druck auf die von den Düsenöffnungen (14) beabstandeten Enden der Flüssigkeitssäulen ausübbar ist; und  
einer Druckerzeugungseinrichtung (8) zum Beaufschlagen des Puffermediums mit einem Druck, derart, daß durch die Mehrzahl von Düsenöffnungen (14) gleichzeitig eine Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf das Substrat aufgebracht wird.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Einrichtung zum Festlegen einer Flüssigkeitssäule an jeder Düsenöffnung (14) einen zu einer jeweiligen Düsenöffnung (14) führenden, durch eine Kapillarwirkung befüllbaren Kanal (15) umfaßt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, die ferner Flüssigkeitsreservoirie (28, 32) für die jeweiligen zu dosierenden Medien (34) aufweist, wobei jeweils ein Flüssigkeitsreservoir (28, 32) mit einer jeweiligen Einrichtung zum Festlegen einer Flüssigkeitssäule an einer Düsenöffnung (14) fluidmäßig verbunden ist.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, bei der die Flüssigkeitsreservoirie (28, 32) über Fluidleitungen (26) mit den Einrichtungen zum Festlegen einer Flüssigkeitssäule verbunden sind, wobei die Fluidleitungen (26) ausgebildet sind, um eine kapillare Befüllung der Einrichtungen zum Festlegen einer Flüssigkeitssäule zu ermöglichen.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der die Druckerzeugungseinrichtung durch eine Verdrängermembran (8) und einen zugeordneten Aktor (40) gebildet ist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, bei der in der Verdrängermembran (8) eine Entlüftungseinrichtung (44) vorgesehen ist.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der die Mehrzahl von Düsenöffnungen (14) und die Einrichtung zum Festlegen einer Flüssigkeitssäule in einem Siliziumsubstrat (2) mikromechanisch gebildet sind.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7 in Rückbezug auf Anspruch 4, bei der auch die Flüssigkeitsreservoirie (28, 32) und die Fluidleitungen (26) zumindest teilweise in dem Siliziumsubstrat (2) gebildet sind.
9. Vorrichtung nach Anspruch 7, bei der die Druckkammer (30) durch eine in einer auf das Siliziumsubstrat (2) aufgetragenen Deckplatte (4) gebildete Ausnehmung (30) gebildet ist.
10. Vorrichtung nach Anspruch 9, bei der die Deckplatte (4) ferner strukturiert ist, um die Kapazität der Flüssigkeitsreservoirie (28, 32) zu vergrößern.
11. Verfahren zum Aufbringen einer Mehrzahl von Tintentröpfchen auf ein Substrat, mit folgenden Schrit-

ten:

Erzeugen jeweils einer Flüssigkeitssäule eines zu dosierenden Mediums (34) an jeder einer Mehrzahl von Düsenöffnungen (14);

gleichzeitiges Ausüben eines Drucks auf die von den Düsenöffnungen (14) beabstandeten Enden der Flüssigkeitssäulen über ein Puffermedium, derart, daß gleichzeitig Mikrotröpfchen der zu dosierenden Medien aus den Düsenöffnungen (14) ausgestoßen werden.

12. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem die Flüssigkeitssäulen durch eine kapillare Befüllung von Fluidkanälen erzeugt werden, wobei an einem Ende jedes Fluidkanals eine Düsenöffnung (14) angeordnet ist.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

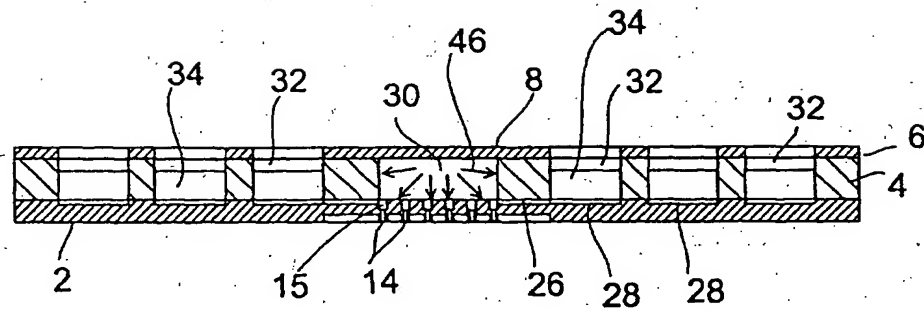


Fig. 1

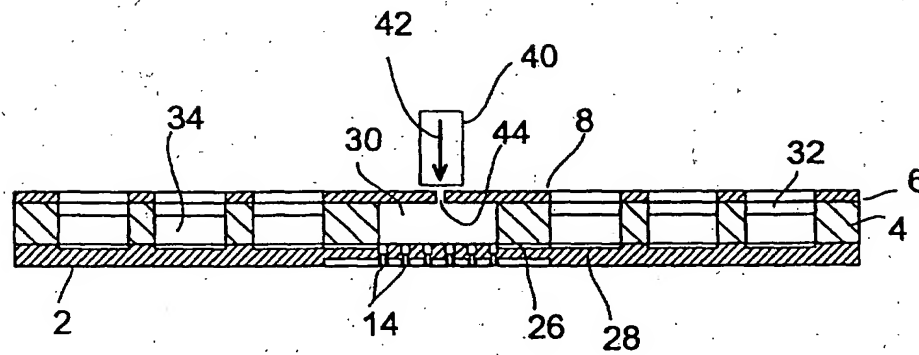


Fig. 5

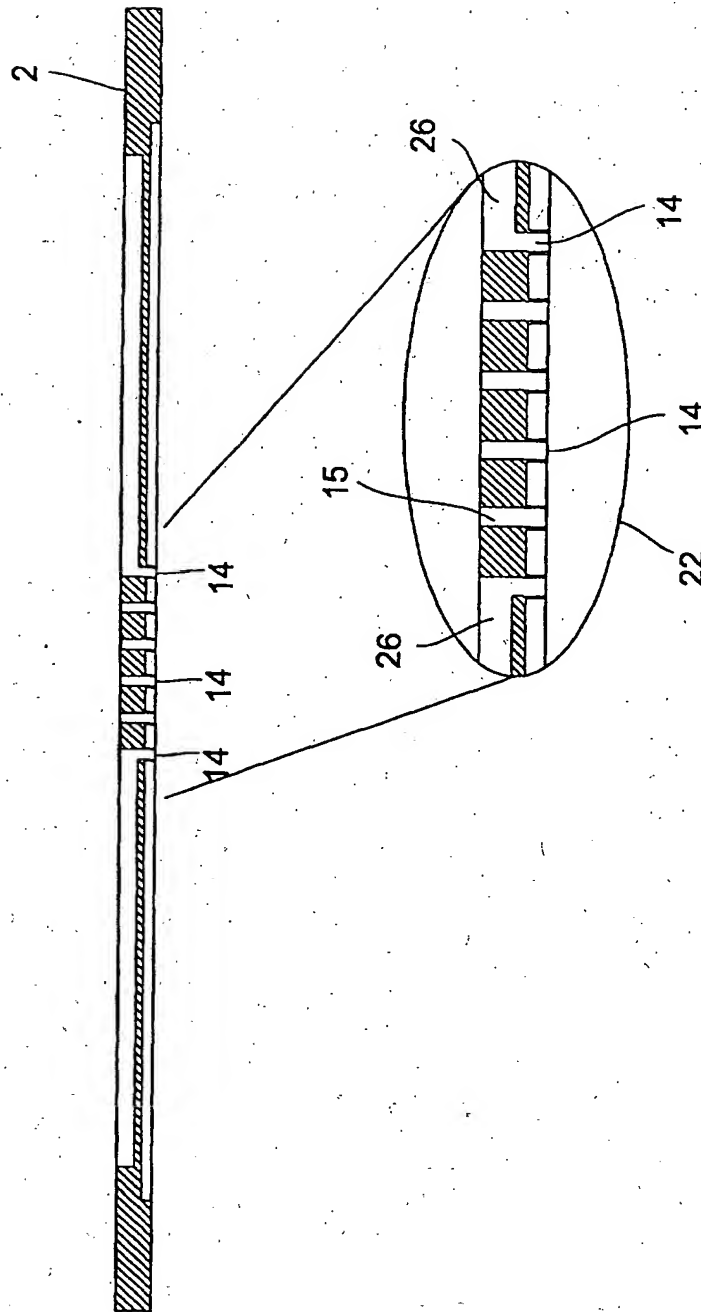


Fig. 2



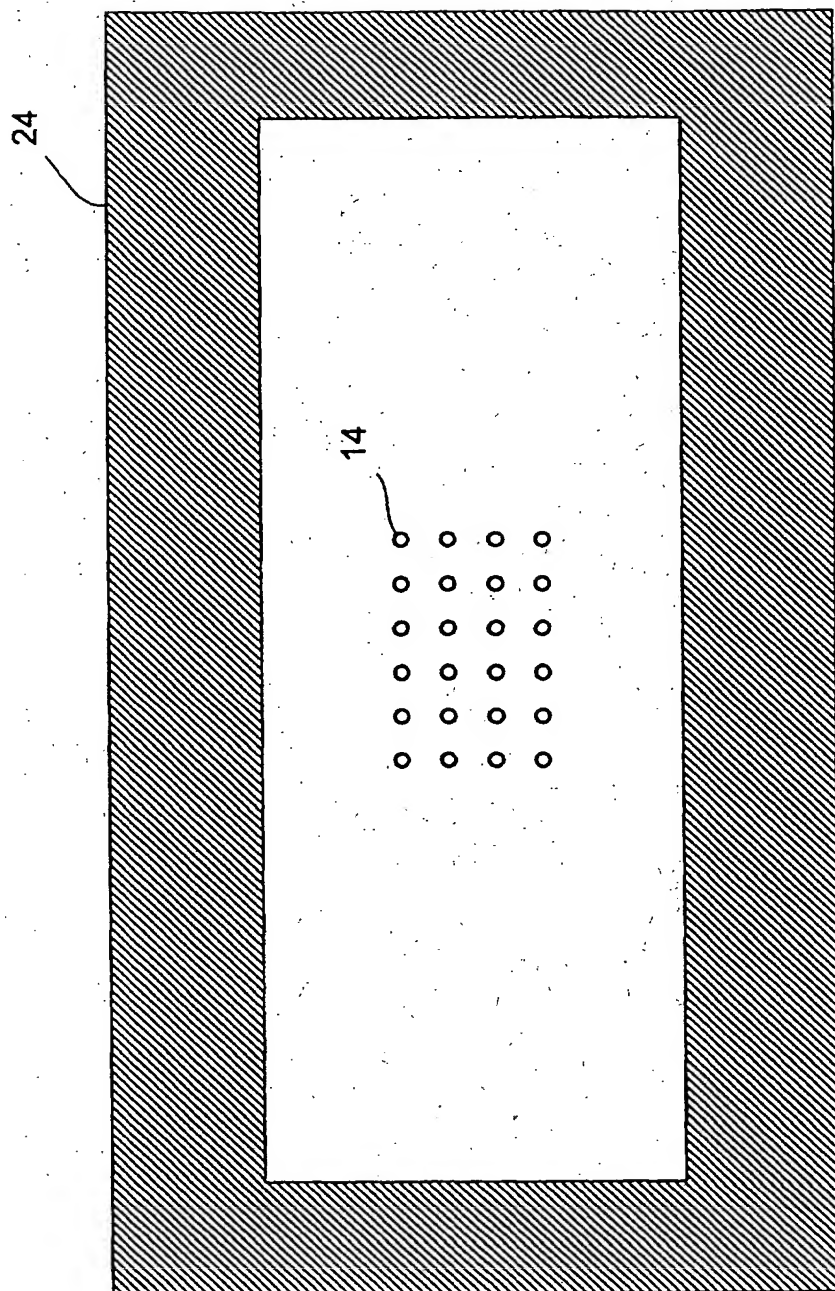


Fig. 3

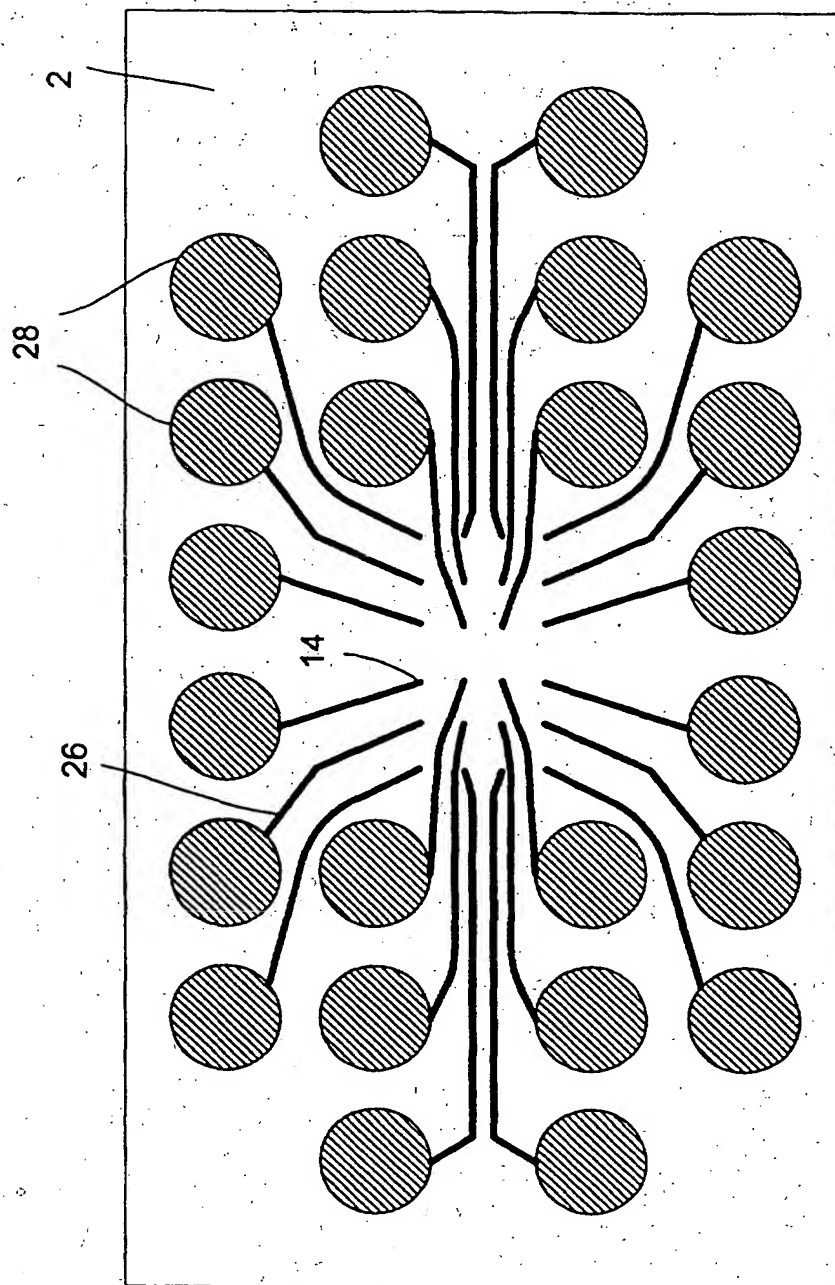


Fig. 4